



# Udržiavacia liečba folikulového lymfómu, výsledky štúdie PRIMA

Veronika Ballová

Národný onkologický ústav, Bratislava

**MabThera**<sup>®</sup>  
**Rituximab**  
CENTRAL TO SUCCESS



# Čo je udržiavacia liečba?

Podávanie R po ukončení indukčnej liečby (R, R-CHT, CHT)



# Princípy udržiavacej liečby

**Udržiavacia liečba nie je potrebná ani efektívna v prípade kuratívnej iniciálnej liečby.**

**Čím je efektívnejšia primárna terapia, tým je ťažšie dokázať efektivitu udržiavacej liečby (dlhé remisie, málo udalostí).**

**Ľahšie možno dokázať efektivitu udržiavacej liečby, ak použijem účinnú látku po menej účinnej indukčnej liečbe pri danom ochorení.**

**Ochorenie si musí zachovať senzitivitu na liek podávaný v rámci udržiavacej liečby.**



# Výhody R pre udržiavaciu liečbu

- Minimálna akútna a nezistená kumulatívna toxicita<sup>1</sup>
- Dostatočne dlhý polčas, prijateľná frekvencia podávania<sup>2,3</sup>
- Zvyčajne zachovaná expresia CD20 na povrchu nádorových buniek, možnosť re-treatmentu pri relapse/progresii<sup>4,5</sup>
- Hladiny R korelujú s odpoveďou<sup>6,7,8</sup>
  - dlhodobá expozícia lieku môže predĺžiť trvanie remisie<sup>9</sup>
  - udržiavacia liečba suprimuje regeneráciu normálnych B-buniek (táto nastupuje cca 6 -9 mes. po indukčnej liečbe 4xR/ 1x týždenne)<sup>10</sup>

**MabThera**  
**Rituximab**  
CENTRAL TO SUCCESS

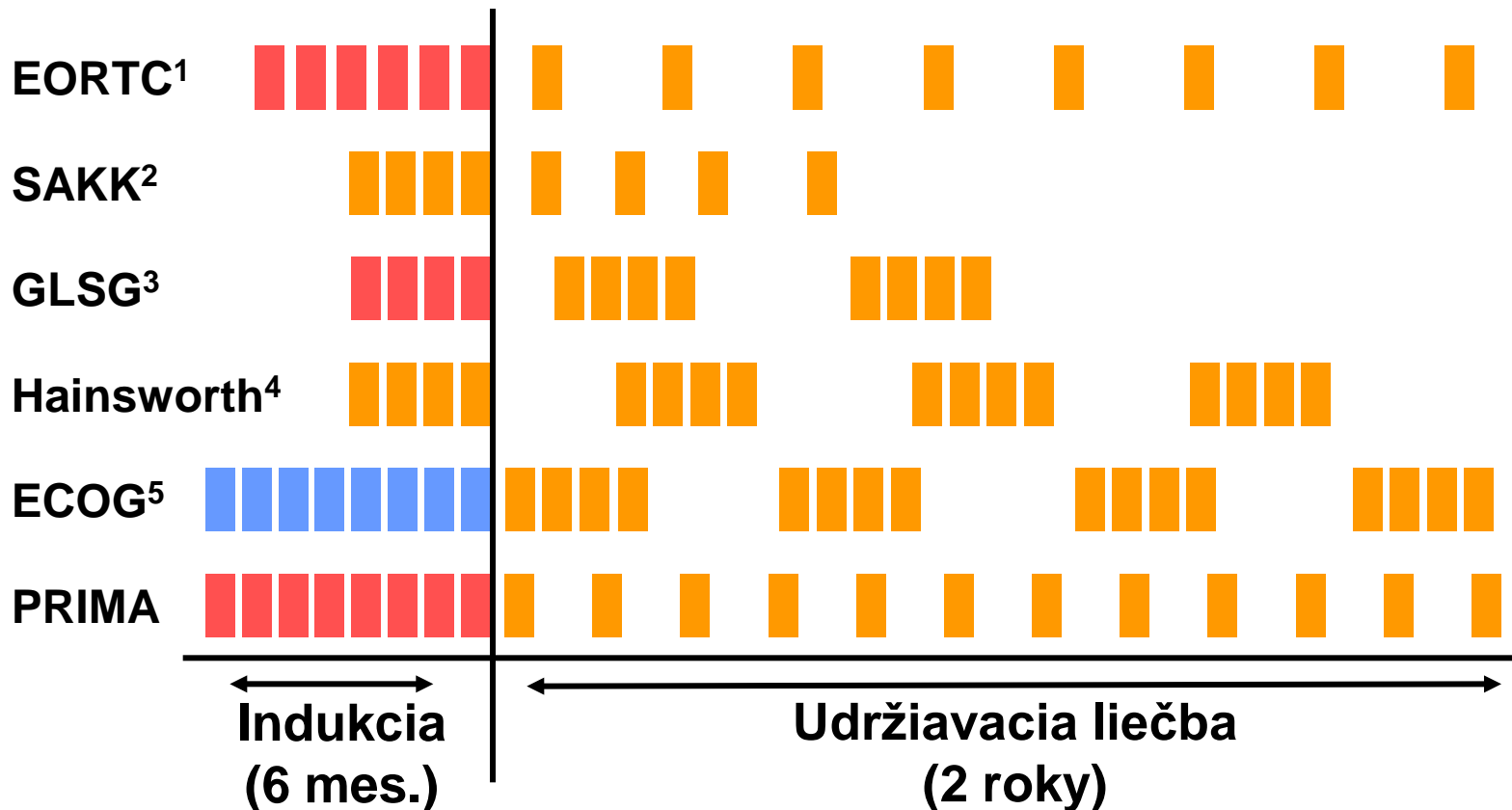


# Režim udržiavacej liečby

- Viacero režimov- empiricky diazajnované
- Farmakokinetická analýza:
  - In vivo interval podávania á 2–3 mesiace <sup>1,2</sup>
  - ECOG odporúča podávanie á 2 mesiace ako optimálne<sup>2</sup>
- Rôzne režimy neboli navzájom porovnávané
- Dĺžka udržiavacej liečby: dáta z klin štúdií pre liečbu max. 2 roky
- SAKK 35/03 štúdia: prolongovaná udržiavacia liečba, max 5 rokov



# Režim udržiavacej liečby





# PRIMA – východiskové body

- **FL patrí stále medzi inkurabilné ochorenia, avšak**
  - zvýšenie počtu dosiahnutých odpovedí
  - predĺženie trvania odpovede
  - prehĺbenie dosiahnutej odpovede

} **Zlepšenie prežívania**
- **Významný klinický prínos udržiavacej liečby R u pacientov<sup>1-6</sup>**
  - s relapsom FL po CHT a R-CHT
  - po prvolíniovej sólo CHT alebo sólo R
- **Význam udržiavacej liečby u ešte neliečených pacientov s FL po prvolíniovej R-CHT??? → PRIMA**



# Prečo udržiavacia liečba po 1.línii?

- Liečba R+CHT priniesla zlepšenie prežívania pacientov s FL<sup>1</sup>, ale väčšina pacientov bude relabovať
- Trvanie remisií sa zvyčajne progresívne skrakuje<sup>2</sup>
- Udržiavacia liečba môže prehýbit' odpoveď a predĺžiť trvanie remisie<sup>3</sup>
- Po iniciálnej liečbe sa predpokladá dosiahnutie najdlhšie trvajúcej remisie





# PRIMA štúdia

## INDUKCIA- 1.línia

## UDRŽIAVACIA LIEČBA

Registrácia

**Neliečení  
pacienti s FL  
- spĺňajú krit.  
pre zahájenie  
liečby**

**8 x Rituximab  
+  
8 x CVP  
6 x CHOP  
6 x FCM**

**CR/CRu  
PR**

**R-udržiavacia liečba  
375 mg/m<sup>2</sup>  
á 8 týždňov  
Počas 2 rokov‡**

Random 1:1\*

**Observácia‡**

PD/SD  
off study

\* Stratifikácia podľa odpovede po indukcii, použitého režimu a regiónu

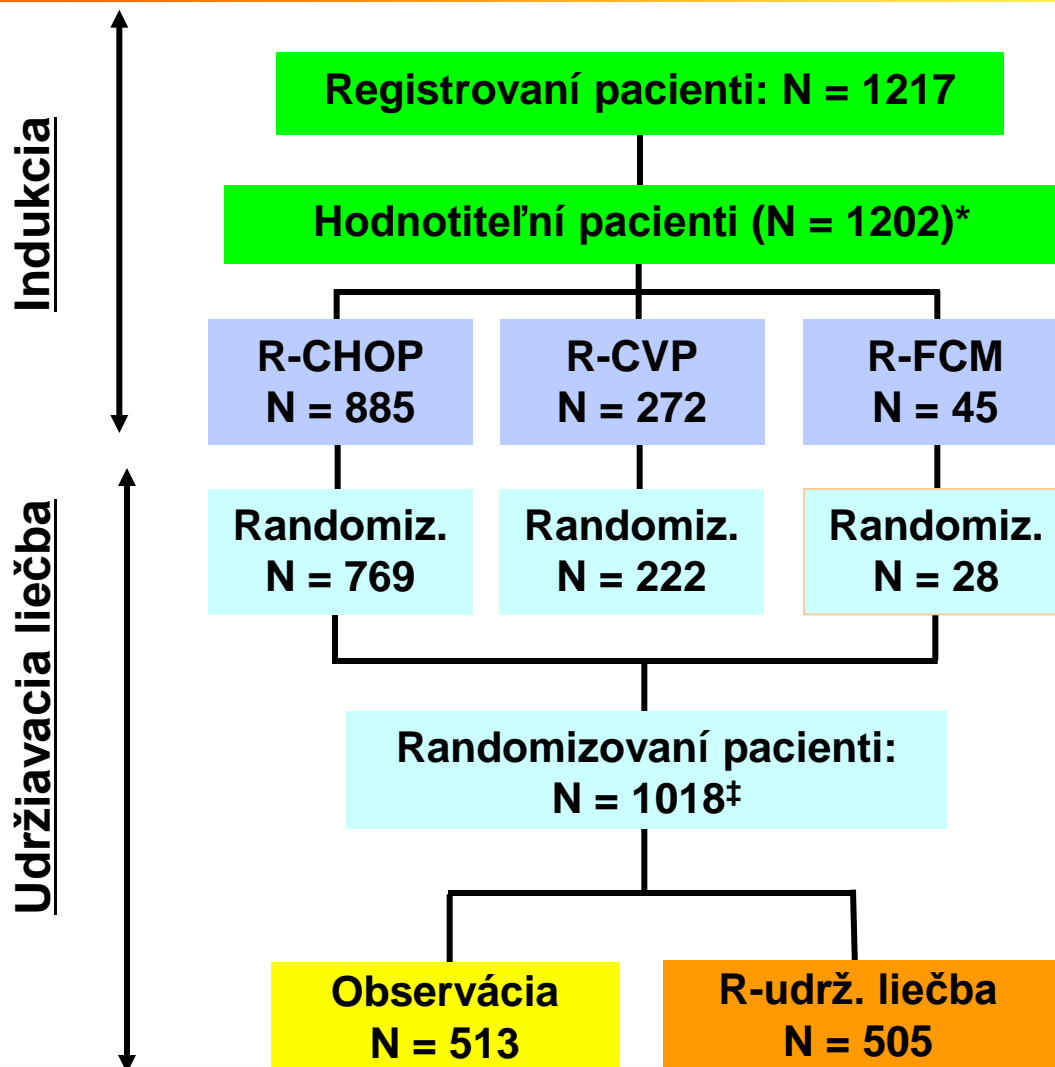
‡ Rovnaký spôsob sledovania na oboch ramenách

**Liečba + 5 rokov sledovania**

**MabThera**  
Rituximab  
CENTRAL TO SUCCESS



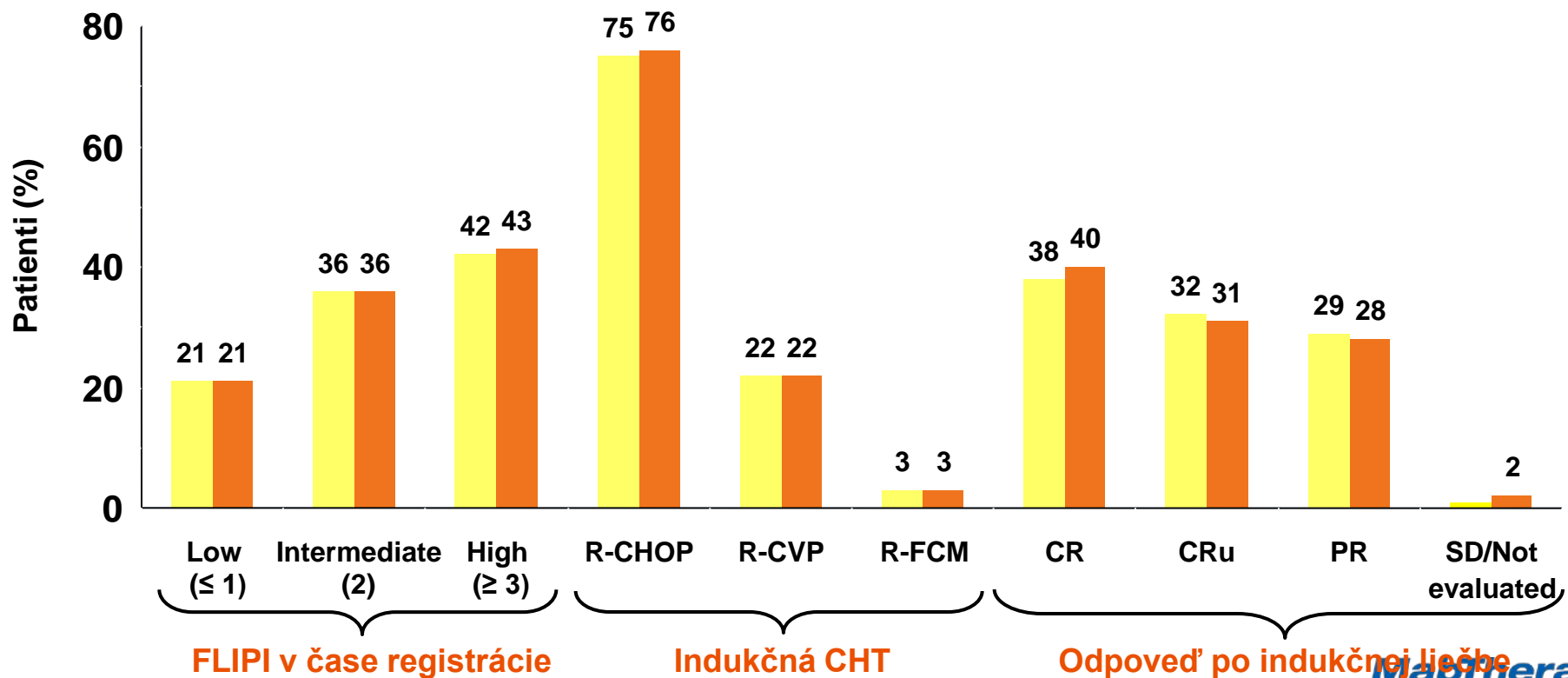
# Rozdelenie pacientov





# Charakteristiky pacientov

■ **Observácia n = 513**    ■ **Udržiavacia liečba n = 505**



**FLIPI v čase registrácie**

**Indukčná CHT**

**Odpoveď po indukčnej liečbe**

**MabThera**  
Rituximab  
CENTRAL TO SUCCESS



# Ciele štúdie

## Primárny cieľ:

- PFS od randomizácie na udržiavaciu liečbu vs observáciu

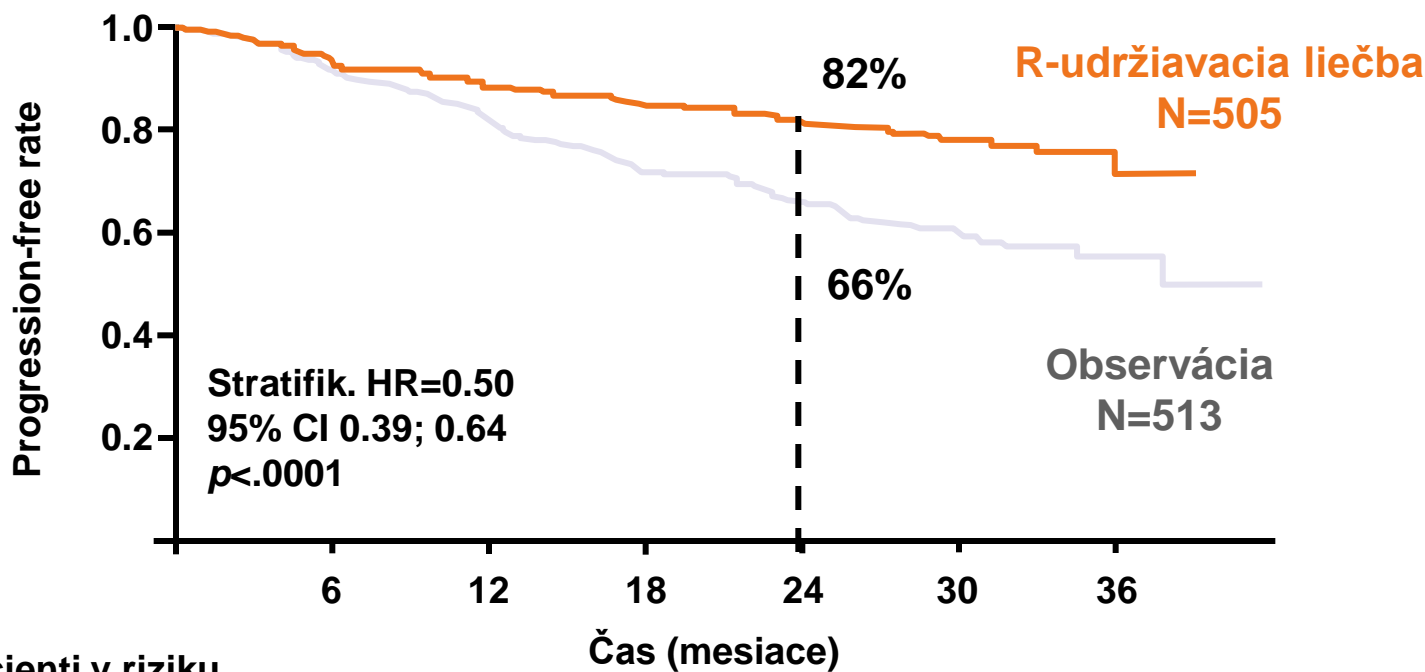
## Sekundárne ciele:

- EFS, OS
- TNT (čas do liečby), TNCT (čas do nasledujúcej CHT)
- Dosiahnuté odpovede na konci udržiavacej liečby
- Bezpečnosť a toxicita
- Kvalita života



# Primárny cieľ (PFS) bol dosiahnutý v čase plánovanej prvej interim-analýzy

R-udržiavacia liečba viedla k signifikantnému zníženiu riziku progresie o 50%



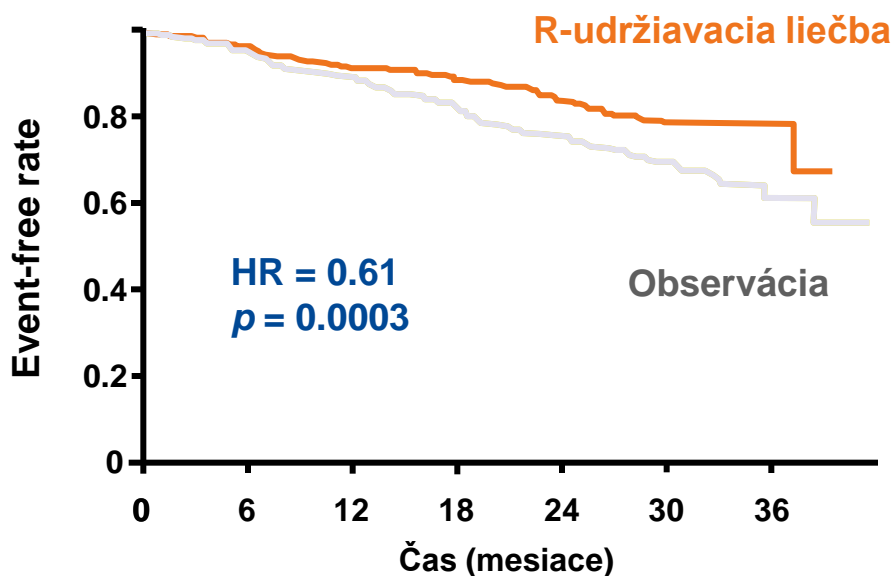
Pacienti v riziku

505	472	443	336	230	103	18
513	469	411	289	195	82	15

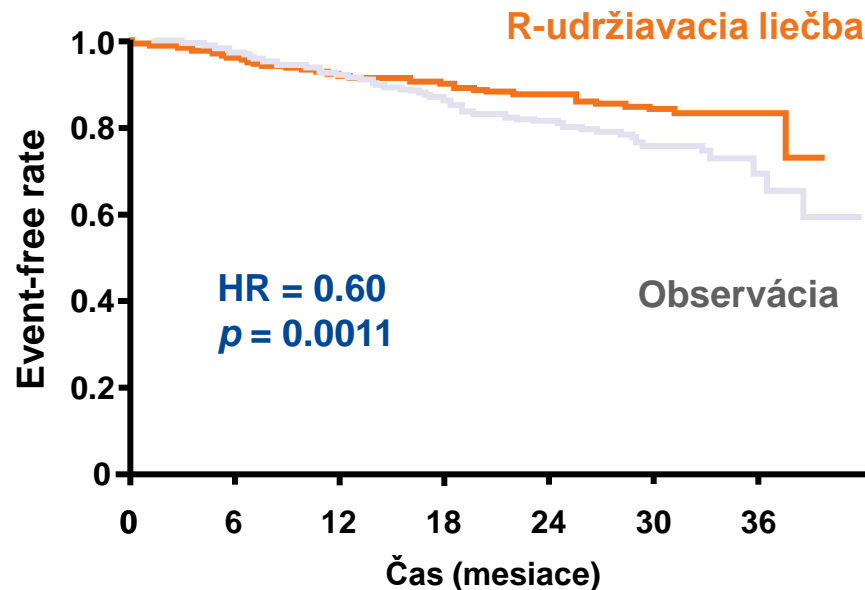


# Výsledky –sekundárne ciele štúdie

**TNT**  
Čas do nasledujúcej liečby



**TNCT**  
Čas do nasledujúcej liečby CHT



**Pacienti v riziku**

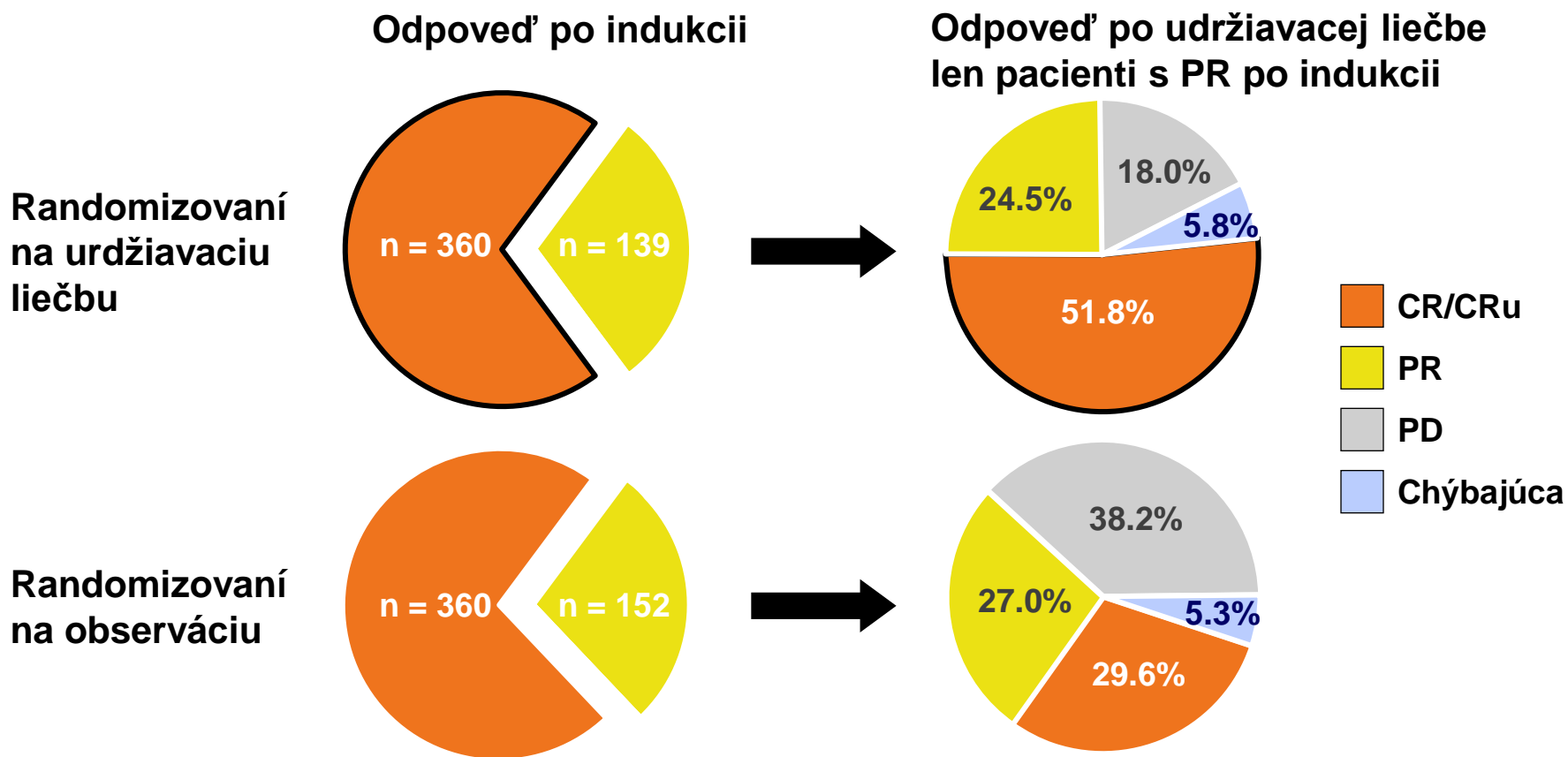
505	483	453	349	235	103	18
513	487	447	327	218	87	15

505	484	457	351	243	108	19
513	492	454	332	225	91	17





# Zlepšenie dosiahnutej odpovede – konverzia z PR na CR je častejšia u pacientov na udržiavacej liečbe



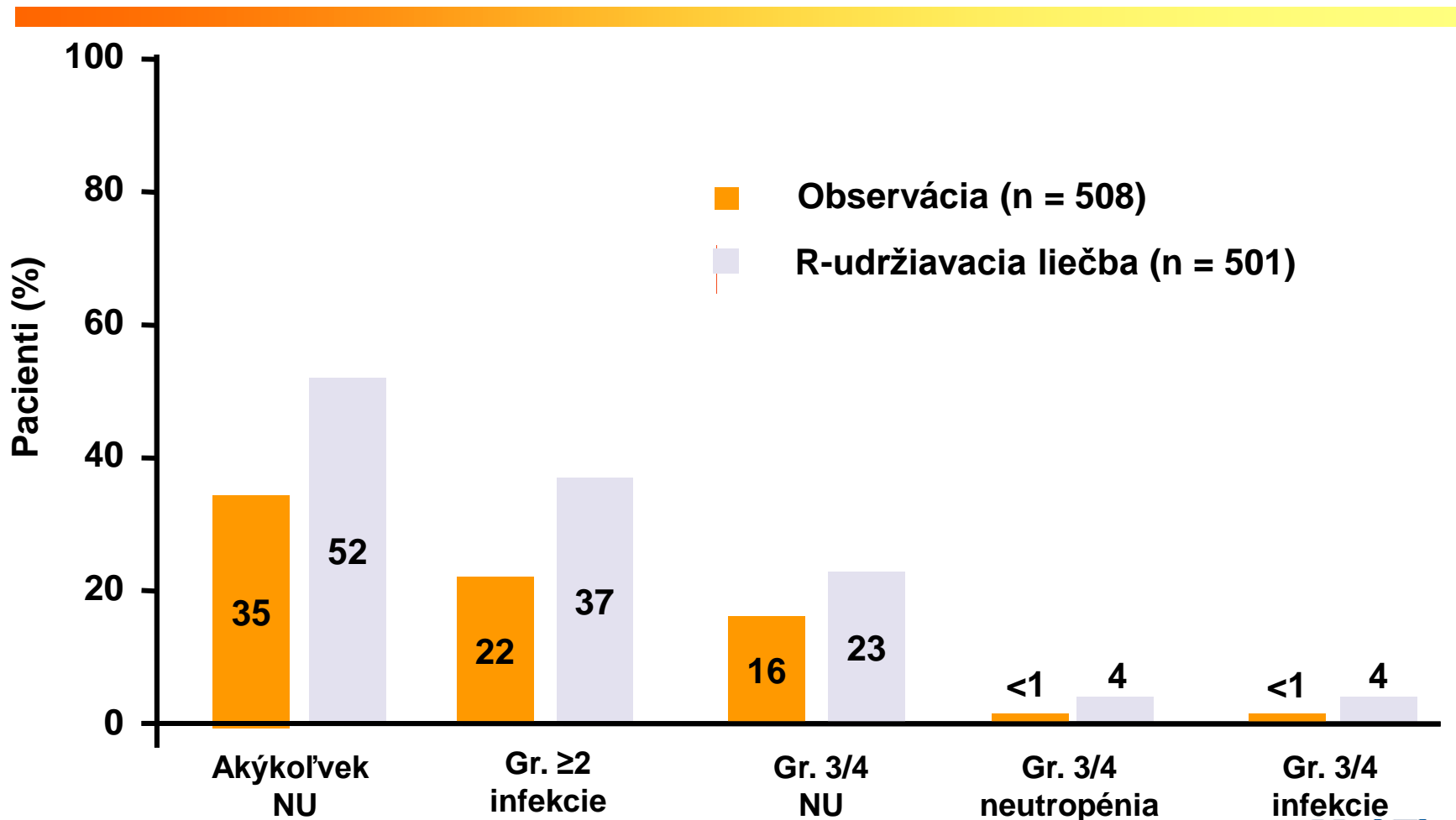
Efekt udržiavajúcej liečby má pretrvávajúci charakter:

Po 24 mes. CR/CRu bol 44% vs 30% (udržiavacia liečba vs observácia)

Po 36 mes CR/CRu bol 52% vs 30%



# Bezpečnosť udržiavacej liečby rituximabom



**MabThera**  
Rituximab  
CENTRAL TO SUCCESS





# Prima - závery

- **Udržiavacia liečba s rituximabom u doposiaľ neliečených pacientov s FL, ktorí odpovedali na indukčnú R-CHT, viedla k významnému predĺženiu PFS**
- **Efekt udržiavacej liečby bol zaznamenaný vo všetkých hlavných podskupinách (vek, FLIPI, indukčná CHT, dosiahnutá odpoveď)**
- **Udržiavacia liečba viedla k zlepšeniu sekundárnych parametrov – predĺženie EFS, TNT, TNCT, zvýšenie počtu dosiahnutých odpovedí**
- **Potvrdila sa bezpečnosť rituximabu v udržiavacej liečbe, nevyskytli sa nové a neočakávané komplikácie**
- **Predpokladá sa aj zlepšenie celkového prežívania u pacientov na udržiavacej liečbe, čo si vyžaduje dlhšie sledovanie pacientov.**



# Záver

- **Súčasné dáta podporujú použitie udržiavacej liečby u pacientov s FL, liečených R ,CHT alebo R-CHT v rámci indukcie**
- **Doposiaľ prínos prevažuje nad rizikami**
- **Ďalšie sledovanie pacientov a výsledky štúdií s prolongovaným podávaním R, sú potrebné na vyhodnotenie potenciálneho rizika**
  - **prolongovanej hypogamaglobulinémie**
  - **možnej neutropénie**
  - **infekcií**
  - **event neskorých následkov udržiavacej liečby R**
- **Optimálny režim a dĺžka udržiavacej liečby???**
- **Je udržiavacia liečba lepšia v porovnaní s re-treatmentom pri relapse???**

